新藥介紹：Briviact ® (Brivaracetam)

蔡念慈 吳奕璋

一、引言

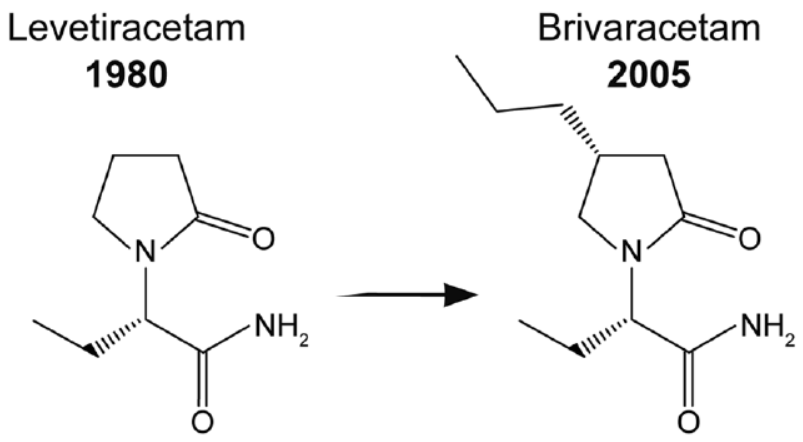
癲癇是一種常見的神經系統疾病，主要使用抗癲癇藥物治療，儘管有數十種抗癲癇藥物可供使用，臨床上仍有30%的癲癇病人無法使用抗癲癇藥物控制癲癇發作並發生抗藥性癲癇 (drug-resistant epilepsy, DRE)，此外，80%的癲癇病人經歷與抗癲癇藥物相關的藥物不良事件，嚴重損害其生活品質並導致服藥順從性不佳甚至停藥，進而造成疾病控制不佳[1]。Briviact的藥物成分brivaracetam為新一代的抗癲癇藥物，本文將介紹brivaracetam及其研究相關結果。

二、作用機轉與藥物動力學

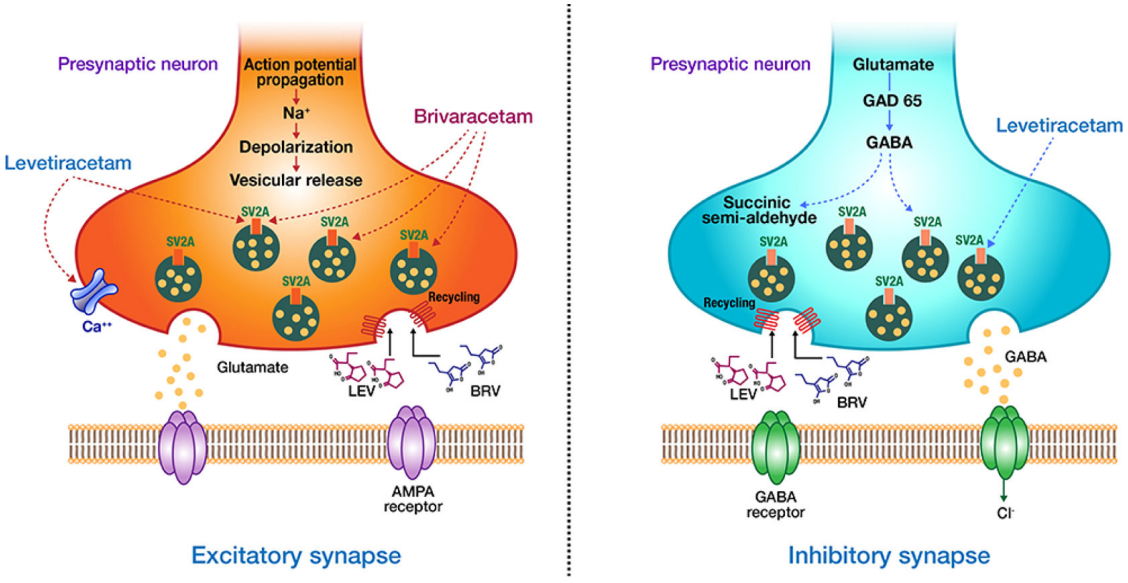
Brivaracetam是levetiracetam的衍生物(4-n-propyl derivative) [1]，目前確切的作用機轉尚不清楚，然而其抗癲癇作用被認為與大腦的突觸小泡蛋白2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 具有高度親和力有關。SV2A是一種跨膜糖蛋白 (transmembrane glycoprotein)，在訊號傳導中具有多種功能，SV2A幾乎參與了神經傳導物質釋放的每一個步驟，因此成為治療癲癇發作的標的。SV2A透過與突觸小泡的相互作用來調節神經傳遞，一旦神經元訊號被傳遞，就會啟動囊泡釋放神經傳導物質。Brivaracetam透過結合至SV2A，抑制囊泡運輸，阻礙神經傳導物質釋放，使神經傳導物質的胞吐作用和神經對快速刺激的反應減少，進而抑制癲癇發作[2,3]。

Brivaracetam有口服錠劑、口服溶液、靜脈注射，研究顯示這三種劑型具有生物等效性，其動力學呈線性、劑量依存 (dose-dependent) 關係[4]。Brivaracetam口服吸收迅速，生體可用率 (bioavailability) 接近100%，約2小時可達血中藥物最高濃度 (median time to peak plasma concentration, Tmax)，而口服溶液顯示出更快的吸收率，約37.8分鐘即可達血中藥物最高濃度。高脂肪食物可能會延遲brivaracetam的吸收，延長血中藥物最高濃度至三小時。Brivaracetam具高親脂性可以迅速進入大腦，透過被動擴散不需透過載體(transporter) 即可進入血腦屏障(blood brain barrier, BBB) 並在幾分鐘內與SV2A結合。Brivaracetam的蛋白結合率較弱(<20%)，擬似分佈體積 (volume of distribution, Vd) 為0.6 L/kg，半衰期 (half life) 為7-8小時，於給藥兩天後可達血中穩定濃度 (steady-state concentration)。代謝物於72小時後透過腎臟排除，腎臟清除率約

1.68 L/h。Brivaracetam主要透過CYP2C19作為媒介進行代謝[4]。



圖一、Brivaracetam 的化學結構[1]



圖二、Brivaracetam 的作用機轉[3]

三、適應症、用法用量、注意事項與不良反應

Briviact的衛生福利部核准適應症為適用於4歲以上局部癲癇發作病人的治療，成人起始劑量為一天兩次，一次50mg，最高維持劑量為一天兩次，一次100mg。小兒建議劑量：若體重 >50 kg，同成人建議劑量；體重20-50 kg： (1) 起始劑量：0.5-1 mg/kg，一天兩次 (2) 最高維持劑量：2 mg/kg，一天兩次 3. 體重11-20 kg：(1) 起始劑量：0.5-1.25 mg/kg，一天兩次 (2) 最高維持劑量：2.5 mg/kg BID，一天兩次。老年人劑量參考成人劑量，用於

腎功能不全者不需調整劑量，目前用於肝功能不全者的臨床資料有限，肝功能不全者(針對所有階段的肝功能不全) 依體重調整劑量：(1) 成人和體重 ≥50 kg的兒童，建議起始劑量為25mg，一天兩次，最大建議劑量為75mg，一天兩次，(2) 體重20-50 kg的兒童，建議起始劑量為0.5 mg/kg，一天兩次，最大劑量為1.5mg/kg，一天兩次，(3) 體重11-20 kg的兒童，建議起始劑量為0.5 mg/kg，一天兩次，最大劑量為2mg/kg，一天兩次，(4) 體重<11kg的兒童，建議起始劑量為0.75 mg/kg，一天兩次，最大劑量為2.25mg/kg，一天兩次[5-7]。

根據仿單，brivaracetam會出現在人類乳汁中，然而brivaracetam對哺乳嬰兒或乳汁產物的影響目前未有相關資料。Brivaracetam於哺乳的健康效益和母親對brivaracetam的臨床治療需求與brivaracetam對哺乳嬰兒的任何潛在不良影響應同時納入考慮[7]。根據仿單，brivaracetam會出現在人類乳汁中，然而brivaracetam對哺乳嬰兒或乳汁產物的影響目前未有相關資料。Brivaracetam於哺乳的健康效益和母親對brivaracetam的臨床治療需求與brivaracetam對哺乳嬰兒的任何潛在不良影響應同時納入考慮[7]。

Brivaracetam口服溶液可於空腹或進食後服用，建議使用已校準過的器具確保能準確給予劑量，不建議使用茶匙或湯匙當作量測工具，brivaracetam口服溶液可直接使用不需經過稀釋，可經鼻胃管或胃管給藥。Brivaracetam口服溶液開封後室溫25℃下可放5個月，超過5個月需將剩餘溶液丟棄。當成人暫時無法以口服給藥時，可使用brivaracetam注射液以靜脈注射的方式給藥[7]。

曾有發生支氣管痙攣和血管性水腫的報告，對brivaracetam或briviact中的任一非活性成分過敏列為禁忌，常見副作用包括：噁心 (5%)、嘔吐 (5%)、頭暈 (12%)、鎮靜 (≤16%)、嗜睡 (≤16%)、疲倦 (9%)、便秘 (2%)、煩躁易怒 (3%)、眼球震顫(≤3%)、食慾下降等。嚴重副作用：過敏反應、共濟失調 (≤3%，症狀包括：平衡感差、步態不穩、講話不清、眼球震顫、吞嚥困難等)、平衡障礙 (≤3%)、精神方面症狀 (13%，症狀包括：易怒、焦慮、緊張、憂鬱、幻覺等)、自殺意念、支氣管痙攣、白血球減少 (2%)、嗜中性白血球減少 (<1%)等。副作用是否發生因人而異，有問題請諮詢醫師或藥師[5-7]。

表一、成人、小兒建議劑量[5, 7]

年齡與體重	初始劑量	最低與最高的維持劑量
成人 (16歲或以上)	每天二次，每次50毫克 (每天100毫克)	每天二次，每次25-100毫克 (每天50-00 毫克
體重≥50公斤的兒科病人	每天二次，每次25-50毫克 (每天50-100 毫克)	每天二次，每次25-100毫克 (每天50-200 毫克)
體重20~50公斤的兒科病人	每天二次，每次0.5-1毫克/公斤 (每天1-2毫克/公斤)	每天二次，每次0.5-2毫克/公斤 (每天1-4毫克/公斤)
體重11~20公斤的兒科病人	每天二次，每次0.5-1.25毫克/公斤 (每天1-2.5毫克/公斤)	每天二次，每次0.5-2.5毫克/公斤 (每天1-5毫克/公斤)

表二、肝功能不全者劑量調整[5, 7]		
年齡與體重	初始劑量	最高劑量
成人、體重≥50 kg的兒科病人	每天二次，每次25毫克	每天二次，每次75毫克
體重20~50公斤的兒科病人	每天二次，每次0.5毫克/公斤	每天二次，每次1.5毫克/公斤
體重11~20公斤的兒科病人	每天二次，每次0.5毫克/公斤	每天二次，每次2毫克/公斤
體重<11公斤的兒科病人	每天二次，每次0.75毫克/公斤	每天二次，每次2.25毫克/公斤

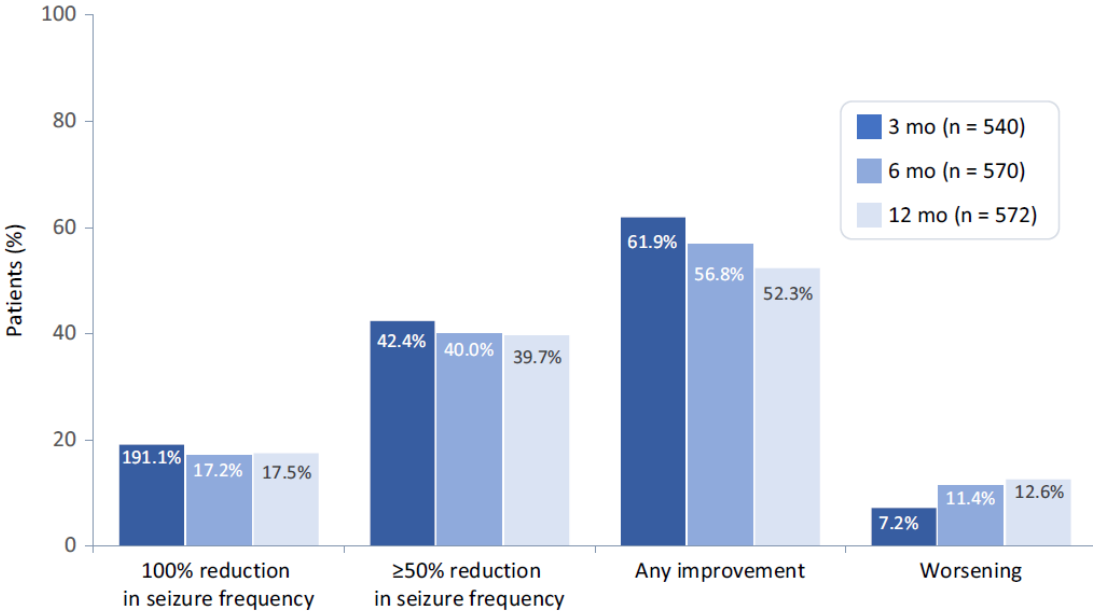
四、臨床療效與安全性

BRIVA-LIFE[8]為一橫跨十八個多中心的回溯性研究，收納16歲以上患有局部性癲癇，於2016年至2017年間開始使用brivaracetam治療並持續追蹤超過一年，無酗酒、濫用史的病人共575人，89.3%的人過去曾使用過≥ 3種的抗癲癇藥物。試驗分別於使用後第三個月、第六個月與第十二個月紀錄病人的癲癇發生頻率、brivaracetam劑量與藥物不良反應情形。結果顯示，30.6%的病人在使用brivaracetam的第一天便達到了brivaracetam的目標使用劑量。使用後第十二個月，平均減少癲癇發作頻率36.0% (P < 0.001)，39.7%的病人達癲癇發作頻率減少≥50% (≥50% responders)，17.5%的病人沒有再癲癇發作，如圖三。不良事件 (adverse event, AE) 和精神不良事件 (psychiatric AEs, PAE) 的發生率分別為39.8%和14.3%，因不良事件和精神不良事件而中止用藥的比例分別為8.9%和3.7%，最常發生的不良事件症狀為嗜睡、煩躁和頭暈。

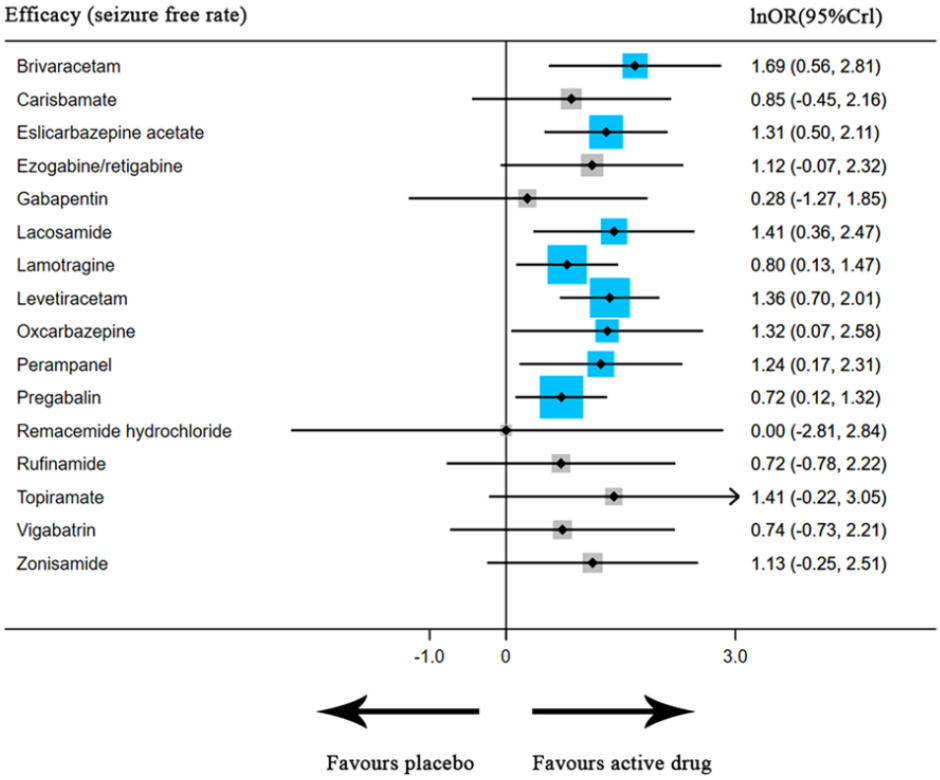
進一步分析，對於單純局部性癲癇發作 (simple partial seizures) 平均減少癲癇發作61.6%，複雜性部分癲癇發作(complex partial seizures) 為37.9%，繼發性全身癲癇發作 (secondary generalized seizures) 為25.3%，均有良好成效。進一步細看年齡≥65歲的族群，37.5%的老年病人沒有再出現癲癇發作，同樣有良好成效。

大多數在基線使用levetiracetam的病人 (n = 228) 改使用brivaracetam (n = 223)，更換使用brivaracetam的原因主要為levetiracetam療效不佳 (n = 145，65%)，其次為因levetiracetam療效不佳和發生levetiracetam不良事件的綜合原因 (n = 41，18.4%)。因精神不良事件 (PAE) 由levetiracetam更換為使用brivaracetam的病人中，有9位 (17%) 出現精神不良事件，其中3位 (5.7%) 因精神不良事件停藥。研究結果顯示，brivaracetam具有良好的療效且耐受性佳，在追蹤的一年內未發生不可預期的不良事件，且精神不良事件發生率低於levetiracetam。

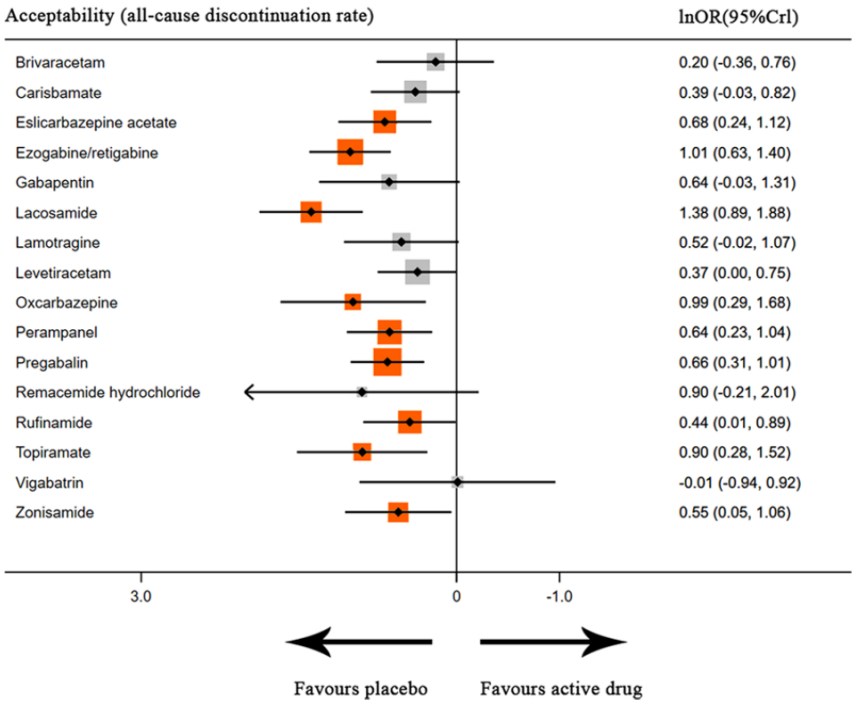
一篇以網絡統合分析 (network meta-analysis) 探討比較十六種新型抗癲癇藥物 (antiepileptic drugs, AED) 的療效及耐受性，納入結果分析共62篇RCT，共12739名抗藥性局部癲癇病人 (focal drug-resistant epilepsy)，年齡分布12-82歲，平均治療時間為14.79週[9]。結果顯示，與安慰劑相比，所有抗癲癇藥物的癲癇發生率皆較安慰劑低，療效部份，無癲癇發作率 (seizure free rate) 的結果顯示



圖三、病人分別於使用後第三個月、第六個月與第十二個月的治療結果[8]



圖四、無癲癇發作率 (Efficacy-seizure free rate) [9]



圖五、因任何原因而中斷治療 (Acceptability-dropout rate) [9]

五、討論與結論

癲癇的治療，藥物療效往往是病人首要的考量，然而耐受性也是一個重要的因素。不良事件不僅是抗癲癇藥物停用的常見原因，亦會對大多數癲癇病人的生活品質產生負面影響，一項研究結果顯示抗癲癇藥物產生的不良事件是影響病人健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQOL) 最重要的因素，比癲癇發作頻率更重要[10]。

一篇以系統性文獻回顧探討癲癇病人使用抗癲癇藥物 (levetiracetam (LEV), perampanel (PER), topiramate (TPM), brivaracetam (BRV) 治療後，發生煩躁 (irritability)、憤怒 (anger) 和攻擊性行為 (aggression) 等行為不良事件 (behavioral adverse events, BAEs)，和因發生行為不良事件而停藥的比例[11]。納入結果分析共42篇試驗，結果顯示使用brivaracetam發生煩躁、憤怒、攻擊性行為的比例分別為5.6%、3.3%、2.5% (5.6% for BRV, 9.9% for LEV, 12.3% for PER, and 3.1% for TPM for irritability；3.3%* for BRV, 2.5% for LEV, 2.0% for PER, and 0.2%* for TPM for anger；2.5% for BRV, 2.6% for LEV, 4.4% for PER, and 0.5%* for TPM for aggression)。因發生行為不良事件停藥，在煩躁、攻擊性行為的不良事件，brivaracetam皆為最低 (0.8%* for BRV, 3.4% for LEV, 3.0% for PER, and 2.2% for TPM for irritability；0.8%* for BRV, 2.4% for LEV, 9.2% for PER, and 1.2%* for TPM for aggression)，因發生行為不良事件由levetiracetam改為使用brivaracetam，平均改

善66.6%，顯示從levetiracetam改為使用brivaracetam可能可以改善行為不良事件發生率，進而提升病人生活品質。

Brivaracetam是一種新型的抗癲癇藥，由上述結果顯示在局部癲癇發作病人中顯示出良好的療效，同時亦最大限度地減少藥物不良反應，在藥物療效和副作用之間取得平衡，從而為病人提供較佳的生活品質，為病人和醫師提供一種新的臨床藥物選擇。

六、參考資料

1. Wu PP, Cao BR, Tian FY, Gao ZB: Development of SV2A Ligands for Epilepsy Treatment: A Review of Levetiracetam, Brivaracetam, and Padsevonil. Neurosci Bull 2023.
2. Latimer D, Le D, Falgoust E, Ingraffia P, Abd-Elsayed A, Cornett EM, Singh R, Choi J, Varrassi G, Kaye AM et al: Brivaracetam to Treat Partial Onset Seizures in Adults. Health Psychol Res 2022, 10(5):56782.
3. Gayke M, Narode H, Eppa G, Bhosale RS, Yadav JS: Synthetic Approaches toward the Synthesis of Brivaracetam: An Antiepileptic Drug. ACS Omega 2022, 7(3):2486-2503.
4. Feyissa AM: Brivaracetam in the treatment of epilepsy: a review of clinical trial data. Neuropsychiatr Dis Treat 2019, 15:2587-2600.
5. Lexicomp: Brivaracetam[2024 May.20]. https://onlinelexicom/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/5983037?cesid=8xtj5RT7yyo&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DBriviact%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3DBriviact.
6. MXD: Brivaracetam[2024 May.20]. https://wwwmicromedexsolutionscom/micromedex2/librarian/CS/BF2C67/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F7C87E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpertGoToDashboard?docId=931757&contentSetId=100&title=Brivaracetam&servicesTitle=Brivaracetam&brandName=Briviact&UserMdxSearchTerm=briviact&=null#
7. 藥品仿單: Briviact Oral Solution 10mg/ml. SmPC_ July-2023.
8. Villanueva V, López-González FJ, Mauri JA, Rodriguez-Uranga J, Olivé-Gadea M, Montoya J, Ruiz-Giménez J, Zurita J: BRIVA-LIFE-A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. Acta Neurol Scand 2019, 139(4):360-368.
9. Hu TY, Wang HQ, Zhang WP, Tian RF, Lei GS, Deng YC, Xing JL: Network meta-analysis of antiepileptic drugs in focal drug-resistant epilepsy. Epilepsy Res 2020, 167:106433.

10. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, Gatti G, La Neve A, Muscas G, Specchio LM et al: Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. Epilepsia 2011, 52(12):2181-2191.
11. Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, Laloyaux C, Moseley BD, Ricchetti-Masterson K, Rosenow F, Sirven JI, Smith B, Stern JM et al: Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review. Epilepsy Behav 2021, 118:107939.